

DE
L'ANTIPYRINE

DANS LA FIÈVRE HECTIQUE DES TUBERCULEUX

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 1^{er} Décembre 1885

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

CHARLES FAVRE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON



LYON

IMPRIMERIE NOUVELLE

52, Rue Ferrandière, 52

—
Novembre 1885

DE
L'ANTIPYRINE

DANS LA FIÈVRE HECTIQUE DES TUBERCULEUX

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 1^{er} Décembre 1885

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

CHARLES FAVRE

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE LYON



LYON

IMPRIMERIE NOUVELLE

52, Rue Ferrandière, 52

Novembre 1885

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET.	}	DOYEN.
BONDET.		
CROLAS.		ASSESEURS.
MONOYER		

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DESGRANGES, B. TEISSIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.		BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	}	OLLIER.
Clinique ophtalmologique.		TRIPPIER (LÉON).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	}	BOUCHACOURT.
Clinique des maladies mentales		GAYET.
Physique médicale.	}	GAILLETON.
Chimie minérale.		PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie	}	MONOYER.
Matière médicale et Botanique.		GLENARD.
Zoologie et Anatomie comparée	}	CAZENEUVE.
Anatomie.		CAUVET.
Anatomie générale et Histologie.	}	LORTET.
Physiologie.		PAULET.
Pathologie interne.	}	RENAUT.
Pathologie externe.		MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	}	J. TEISSIER.
Anatomie pathologique.		BERNE.
Médecine opératoire	}	MAYET.
Médecine expérimentale et comparée.		TRIPPIER (RAYMOND).
Médecine légale.	}	PONCET.
Hygiène		CHAUVEAU.
Thérapeutique	}	LACASSAGNE.
Pharmacie		ROLLET.
		SOULIER.
		CROLAS.

PROFESSEURS ADJOINTS

Clinique médicale.	MM. RAMBAUD.
Cours complémentaire d'Accouchements	DELORE.

CHARGÉS DES CLINIQUES COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Femmes.	MM. LAROYENNE, chargé du cours.
Clinique des Maladies des Enfants.	PERROUD, chargé du cours.

AGRÉGÉS

MM. BARD	MM. DEBIERRE	MM. PERRET	MM. VINAY	CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ M. CHARPY
BEAUVISAGE	LAURE	POLLOSSON	VINCENT	
BOUVERET	LEVRAT	POULLET		
CHANDELUX	LINOSSIER	SABATIER		

M. ÉTIÉVANT, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. BONDET, président; M. MAYET, assesseur; MM. SABATIER et BOUVERET, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

A MON FRÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BONDET

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE LYON

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE LYON



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553416_0031

INTRODUCTION

A la suite de nombreux travaux publiés depuis un an à l'étranger et en France sur l'antipyrine en général, M. le D^r Bouveret, professeur agrégé à la Faculté de médecine, médecin des hôpitaux, voulut contrôler, dans son service de l'hôpital de la Croix-Rousse, les résultats physiologiques et cliniques obtenus par les premiers expérimentateurs.

Après plus d'un mois de recherches patientes et déjà concluantes, pressé par d'autres travaux, il fut obligé de suspendre ces observations thérapeutiques. Ce sont ces mêmes observations que notre collègue et ami, M. Devic, alors interne du service, a bien voulu nous communiquer, et que nous présentons aujourd'hui.

C'est donc à M. le D^r Bouveret et à M. Devic que nous devons l'idée première et les premiers matériaux de ce travail, nous nous sommes efforcé de

tirer le meilleur parti possible de ces recherches et de les interpréter de notre mieux.

Dans le service de M. le D^r Bouveret, l'antipyrine fut prescrite dans diverses maladies, entre autres la fièvre typhoïde, l'érysipèle, la pneumonie, enfin et surtout dans la tuberculose fébrile. Comme les recherches faites spécialement dans cette dernière affection étaient fort nombreuses et très complètes, nous avons limité notre sujet à l'étude de l'action de l'antipyrine dans la fièvre hectique des tuberculeux.

Ces recherches ont été faites sur dix tuberculeux, tous excavés. Leur température était prise toutes les heures pendant trois jours consécutifs, le plus souvent, pour chaque administration du médicament. De cette façon, nous avons trois courbes comparatives : celle de la veille, celle du jour et celle du lendemain de l'administration de l'antipyrine. En outre, avec des températures prises toutes les heures ou toutes les trois heures, il devient facile de suivre pas à pas la marche de la fièvre et l'action du médicament. C'est là le côté le plus original de notre thèse, et nous ne croyons pas que l'on ait rien publié de pareil jusqu'ici.

A vrai dire, nous ne présentons pas notre travail comme une étude clinique des effets de l'antipyrine, c'est bien plutôt une sorte d'expérimentation de cette action sur des sujets tous atteints du même processus fébrile, processus dû à la même cause. Ces malades avaient à peu près les mêmes lésions, ils étaient soumis aux mêmes influences hygiéniques, à la même alimentation.

On leur a donné de l'antipyrine, et l'on a cherché comment elle modifiait la température. En prescrivant des doses variées, on a tâché de déterminer le meilleur mode d'administration. Les malades étant placés dans des conditions aussi comparables, nous supposons que les résultats doivent l'être aussi.

En outre, quelques observations particulières ont été faites, surtout en ce qui concerne la sécrétion urinaire et les hémoptysies. Quant à la division du sujet, nous avons cherché à la rendre aussi simple que possible.

Notre travail comprendra quatre parties :

Dans un premier chapitre, nous rappelons, aussi brièvement que possible, ce qui a été fait sur l'antipyrine appliquée à combattre la fièvre des tuberculeux.

Dans la seconde, nous publions nos observations, et nous n'insistons que sur quelques questions secondaires, comme celles relatives à la sécrétion urinaire, aux sueurs, aux vomissements et aux hémoptysies, et nous laissons de côté, à dessin, tout ce qui se rapporte au point capital de notre étude, celui de la marche de la température sous l'influence de l'antipyrine.

C'est dans la troisième partie que ce sujet sera traité.

Enfin, en dernier lieu, nous comparerons les résultats obtenus, et nous tâcherons d'en tirer des conclusions générales.

Avant d'entrer en matière, nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance à M. le professeur

Bondet, qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Ses lumières et ses sages conseils ne nous ont jamais fait défaut pendant toute la durée de nos études médicales. Nous saisissons cette occasion de l'en remercier publiquement.

Nous n'oublions pas non plus que nous devons la plus grande et la meilleure partie des résultats publiés ici à M. le D^r Bouveret, qui a bien voulu, en outre, nous guider dans cette étude. Nous ne saurions trop l'en remercier. Quant à M. Devic, son interne, qui a bien voulu faire en notre faveur l'abandon généreux des recherches qu'il a contribué, pour une large part, à mener à bonne fin, notre reconnaissance lui est acquise depuis longtemps.

Enfin, remercions M. Casimir, aide de clinique de M. le professeur Bondet, ainsi que nos amis et camarades d'internat, MM. Favel, Porteret, Garand, Rollet, Chaintre et Françon, qui nous ont rendu de nombreux services et ont collaboré à différentes parties de ce travail.

DE
L'ANTIPYRINE
DANS LA FIÈVRE HECTIQUE DES TUBERCULEUX

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Il est peu de médicaments qui, dès leur découverte, aient joui d'une réputation semblable à celle que l'antipyrine a conquise du premier coup. Dès son apparition dans l'arsenal thérapeutique, elle a été l'objet d'un nombre prodigieux de publications. Aujourd'hui encore, elle est, de tous les alcaloïdes, dont la chimie nous a récemment dotés, le plus en faveur et le moins contesté.

Aussi, n'en finirions-nous pas avec cette première partie de notre sujet, si nous cherchions seulement à citer tous ces travaux. Nous ne consacrerons donc ici une place qu'à ceux qui se rapportent directement à notre sujet, c'est-à-dire à l'emploi de l'antipyrine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Le nombre en est suffisamment élevé et nous ne pourrions pas même tous les indiquer ici. Notre index

bibliographique comblera cette lacune, et nous en profiterons pour indiquer les études faites sur la physiologie du médicament et son action générale, études qui se rapportent indirectement à notre sujet.

Depuis la communication de Filehne, qui a été la première en date, la littérature médicale allemande a été encombrée de publications sur l'antipyrine. Ce n'est que bien plus tard que parurent les travaux faits en France sur ce sujet. Les premiers expérimentateurs de l'antipyrine furent chez nous MM. Huchard et M. Dujardin-Beaumetz, et leurs premières publications parurent en novembre 1884. (Thèse de Dunex. Communication de M. Huchard à la Société de thérapeutique.)

Si les travaux étrangers sont nombreux avant cette époque, ils sont peu importants au point de vue qui nous occupe, c'est-à-dire que peu ont trait à la fièvre des tuberculeux. A peine trouvons-nous cinq à six noms à citer.

Meissen, Bielschowski, le D^r Secchi de San-Remo et Pribram (de Prague) ont employé l'antipyrine pour combattre la fièvre des tuberculeux ; les résultats obtenus leur parurent peu favorables ou tout au moins peu concluants. Nous reviendrons sur les observations de Meissen dans un des chapitres suivants au sujet de la posologie du médicament ; sur celles de Bielschowski et de Secchi, au sujet de l'action hémostatique du nouveau fébrifuge.

Un auteur italien, M. Ampugnani, dont les travaux datent de 1884, constata d'excellents résultats de l'antipyrine dans la fièvre des phtisiques.

Von Noorden et Von Hoffer cherchèrent à combattre et à prévenir les sueurs provoquées par l'emploi du médicament chez les tuberculeux surtout.

Presque en même temps, parurent les travaux de Kostyleff qui, après avoir donné l'antipyrine dans la fièvre des phtisiques, conclut de ses observations que le nouveau médicament est un antipirytique puissant, mais qu'il faut le donner à larges doses soutenues longtemps.

Au point de vue de la façon d'administrer le médicament, nous citerons plus loin Filehne, May, Busch, Falkenheim, Penzoldt et Sartorius, Draper et Kostyleff.

Nous nous hâtons d'arriver aux publications françaises qui, en date, arrivent immédiatement après celles que nous venons de citer.

On peut dire qu'à ce moment la question était dans son enfance, et si, en somme, on examine ce qui a été fait jusqu'ici, on voit que les Allemands ne regardaient pas l'antipyrine comme un remède bien précieux dans la phtisie.

Alors paraissent les travaux de M. Huchard et la thèse de M. Arduin, son élève, les travaux de M. Dujardin-Beaumetz, de M. Niepce ; plus tard, ceux de M. Daremberg.

La thèse de Denux (novembre 1884), faite sous l'inspiration de MM. G. Sée et Debove, et qui a paru avant la communication de M. Huchard à la Société de thérapeutique, et son article dans l'*Union médicale*, ne contient qu'une partie clinique très restreinte et mentionne à peine l'emploi du nouveau fébrifuge chez les tuberculeux.

M. Huchard fait un éloge pompeux de l'efficacité du médicament dans la tuberculose, et il le qualifie de spécifique de la fièvre des phtisiques.

La thèse de M. Arduin, qui est du 25 février 1885, reproduit les conclusions de M. Huchard, et contient plusieurs observations provenant des services de M. Féréol et de M. Desnos. Deux ou trois ont été communiquées par M. Daremberg, de Menton. Dans ce travail, une large part est faite à l'étude de l'antipyrine dans la tuberculose pulmonaire. Dans deux publications postérieures à sa thèse (*Bulletin gén. de thérapeutique*, 30 mars, et *Communication au Congrès de Grenoble*, publiée par l'*Union médicale*, du 10 novembre 1885), M. Arduin reproduit et maintient les mêmes conclusions.

Voici, parmi ces conclusions, celles qui nous paraissent concerner le plus notre sujet.

Chez les phtisiques, l'antipyrine abaisse sûrement et presque mathématiquement la température et leur donne une sensation de bien-être tout à fait remarquable, en calmant la dyspnée et en chassant l'insomnie.

Pour éviter les sueurs, il ne faut pas donner 1 gramme ou 1 gr. 50 d'antipyrine à la fois, mais les doses fractionnées de 0 gr. 50 et même de 0 gr. 25 centigr.

L'antipyrine aurait une action élective, non seulement sur la fièvre de la phtisie pulmonaire, mais encore sur celle de presque toutes les maladies du poulmon.

L'antipyrine abaisse le poul en même temps que

la température, mais dans une bien plus faible proportion.

On n'a pas à craindre de produire l'adynamie en donnant les doses fractionnées.

Au point de vue expérimental sur les animaux, l'antipyrine agit sur la moelle allongée et le cerveau ; elle produit de la paraplégie, puis des convulsions cloniques et toniques.

Les animaux meurent par paralysie du cœur.

Tel est, en substance, le travail de M. Arduin, ou plutôt la partie de ce travail où il étudie l'action de l'antipyrine chez les tuberculeux.

Presque en même temps, parut un article de M. Niepce *sur l'antipyrine chez les tuberculeux*, c'est le premier travail consacré tout entier à ce sujet. Pour l'auteur, les résultats obtenus seraient excellents. Un point particulier, étudié déjà par Rank, en Allemagne, c'est l'application de la méthode hypodermique à l'administration de l'antipyrine. Ainsi que Rank, M. Niepce la préconise. Jusqu'à ce jour, cette pratique, disons-le de suite, a peu d'adeptes et beaucoup de détracteurs.

En Angleterre, M. Holland publie dans le journal *The Practitioner* (mai 1885), plusieurs observations où il y a eu amélioration prolongée de la maladie chez des tuberculeux déjà excavés. L'un d'eux serait presque guéri.

Il faut dire que les observations de M. Holland sont, pour la plupart, celles de malades traités à Saint-Moritz et dans les stations du Midi. Comme nous le verrons plus loin pour ceux de M. Darem-

berg, il nous paraît difficile d'assimiler ces malades à ceux des hôpitaux. C'est peut-être là le secret de si beaux résultats.

Holland considère l'antipyrine comme bien supérieure aux autres antipyrétiques (salicine, digitale, aconit, kairine) pour combattre la fièvre hectique des tuberculeux. Pour lui, on peut donner aux adultes de 75 centigrammes à 1 gramme d'antipyrine toutes les quatre heures, sans avoir à redouter des phénomènes toxiques.

Coculet étudie l'effet du fébrifuge dans la *granulée aiguë*, où il recommande beaucoup de réserve dans l'emploi du médicament. Pour lui, dans la tuberculose chronique, l'antipyrine abat la fièvre, arrête les hémoptysies, diminue les congestions et augmente l'appétit; de plus, elle agit comme antiputride.

Coculet a relaté ces résultats dans la thèse soutenue devant la Faculté de Paris, au mois de mai 1885.

S'il est un travail qui fait époque dans le sujet que nous étudions, c'est la communication de M. le D^r Daremberg, de Menton, à l'Académie de médecine, le 26 mai. Nous y trouvons un mode d'administration tout autre que celui proposé par MM. Huchard et Arduin. M. Daremberg donne, par jour, 4 à 6 grammes d'antipyrine à ses malades. Il fait prendre ces 4 à 6 grammes par doses de 1 gramme, et il commence la médication avant l'apparition de la fièvre, avant que le malade n'ait 37°6; puis, toutes les heures, il donne 1 gramme chaque fois que le thermo-

mètre a monté de 4 dixièmes dans l'heure qui vient de s'écouler. De cette façon, il dit éviter complètement les sueurs profuses et l'effet dépressif que produiraient les mêmes doses administrées en pleine fièvre.

Voici, du reste, *in extenso*, la règle qu'il a posée pour l'administration du médicament. Nous la trouvons dans sa communication à l'Académie, et dans un article publié par lui dans le *Bulletin général de thérapeutique*, du 30 juillet 1885.

« On fera prendre la première dose de 1 gramme d'antipyrine avant le début de la fièvre, c'est-à-dire avant que le thermomètre ait atteint 37°5, puis il prendra de nouveau 1 gramme toutes les fois qu'en une heure le thermomètre a monté de plus de trois dixièmes. Une heure avant de manger, si la température a monté de deux dixièmes, le malade prendra cependant une dose de 1 gramme, pour que le travail de la digestion ne détermine pas une brusque ascension thermique. Il convient de laisser un intervalle d'une heure entre le repas et la prise du médicament. »

En donnant le fébrifuge pendant la fièvre, M. Daremberg dit avoir obtenu peu de résultats ; toutefois, même donnée de cette façon, l'antipyrine a une action bien supérieure à la quinine. M. Daremberg publie le tracé de la température d'un seul malade, tracé où il compare la courbe obtenue avec la quinine, et celle que donne l'administration de l'antipyrine.

En outre, M. Daremberg fait de l'antipyrine un simple palliatif et non un spécifique de la tuberculose.

Il est inutile de faire remarquer que la méthode de M. Daremberg a un inconvénient capital : celui d'exiger que l'on prenne toutes les heures la température du malade.

Au mois de mai dernier, Goetze publie dans le *Berliener Klinische Wochenschrift* (n° 10, p. 145), les résultats obtenus à la clinique de Rossbach, à Iéna, où l'on a prescrit le nouveau fébrifuge à des phtisiques. Les vomissements ont été fréquemment observés, ainsi que des sueurs profuses, à la suite de l'ingestion de ce médicament. Ce travail est surtout intéressant en ce qu'il relate deux cas de collapsus grave, avec une chute thermométrique de près de 6° centigrades. La dose était de 5 grammes par jour chez un malade et de 2 gr. 50 chez l'autre, qui n'avait que 14 ans. Ces deux malades n'étaient pas des phtisiques, mais le fait nous a paru, malgré cela, digne d'être relaté ici.

En outre, Goetze cite un cas où un exanthème médicamenteux se transforma en un eczéma croûteux qui dura plusieurs semaines.

Dans le numéro du 1^{er} août de la *Gazette médicale* de Strasbourg, nous trouvons un article de M. Rohmer, article qui est la relation d'une communication faite à la Société de médecine de Strasbourg, le 6 novembre 1884, sur l'antipyrine. L'auteur mentionne des résultats favorables chez des phtisiques, et conclut en disant que l'administration de l'antipyrine est absolument *sans danger*.

Dujardin-Beaumetz, dans ses conférences de thérapeutique faites à l'hôpital Cochin, et publiées par

le *Bulletin général de thérapeutique*, étudie l'action des nouveaux médicaments antithermiques, et, après avoir passé en revue le sulfate de quinine, l'acide phénique, l'acide salicylique, la résorcine, la kairine et la thalline, arrive à l'histoire de l'*antipyrine*, qui paraît, dit-il, jusqu'à nouvel ordre, *le meilleur et le moins dangereux* des nouveaux antithermiques.

Il en reprend l'étude complète au point de vue chimique, physiologique, toxicologique et clinique.

Voici les principaux points que nous tenons à mettre en relief :

Il dit, et il est le premier à le signaler, que *l'antipyrine diminue la quantité d'urine* et cite le cas d'un polydipsique simple, chez lequel cette diminution a été constatée.

Il expose la méthode de Filehne et celle de M. Darremberg, en ce qui concerne la posologie du médicament, et adopte le mode d'administration proposé par Huchard, c'est-à-dire d'abaisser la dose à 0 gr. 50 par jour, et quelquefois tous les deux jours seulement.

Pour M. Dujardin-Beaumetz, l'antipyrine aurait son action élective dans la fièvre des tuberculeux, tandis que, soit le sulfate de quinine, soit l'acide salicylique proposé par M. Jaccoud ne produisent rien ou presque rien.

Notre collègue et ami, M. E. Rollet, interne des Hôpitaux, a publié, dans le *Lyon-Médical* (2 août 1885) une *note sur l'antipyrine chez les tuberculeux*. Il y relate les résultats obtenus dans le service de M. le professeur Mayet, et cite cinq observations de

tuberculeux, qui ont bien supporté le médicament pendant près de deux mois à doses de 2 à 3 grammes par jour. Chez un de ces phtisiques, M. Rollet aurait constaté une sorte d'accoutumance pour le médicament, ce qui n'est mentionné nulle part. Il conclut que l'antipyrine est surtout indiquée dans les cas de tuberculisation peu avancée, et que, malgré son pouvoir antithermique manifeste, elle ne produit aucun résultat chez les tuberculeux à la dernière période.

Pour terminer cette nomenclature, déjà longue, de travaux publiés sur notre sujet, nous trouvons dans une des dernières séances de l'Académie de médecine les opinions de deux maîtres éminents, M. le professeur Jaccoud et M. Dujardin-Beaumetz, dont les publications thérapeutiques sont si hautement appréciées.

Dans la séance du 27 octobre dernier, M. le professeur Jaccoud, dans une communication sur les effets antithermiques de la thalline, après avoir exposé et discuté les effets du médicament qu'il a étudié, en compare l'action thérapeutique à celle de l'antipyrine, et cela dans plusieurs affections, entre autres dans la phtisie pulmonaire.

Pour M. Jaccoud, l'antipyrine, loin de produire une sensation de bien-être chez les phtisiques, leur cause des malaises, des sueurs, des frissons, dont la conséquence est une grande fatigue. Les chances de collapsus dépendent de l'individualité du malade et non pas de la dose. Un malade qui a très bien supporté pendant deux jours 2 grammes d'antipyrine,

par exemple, peut très bien présenter des accidents le troisième jour. Le savant professeur conclut que la tolérance d'un jour ne prouve pas celle du lendemain.

Plus loin, il considère comme pouvant être très grave l'exanthème que fait souvent naître l'antipyrine ; il en fait un obstacle sérieux à l'emploi du médicament. Toutes causes pour lesquelles il préfère la thalline à l'antipyrine.

Puis il conclut que ces deux agents, sans effet sur la maladie et sur le malade, doivent être délaissés. L'action de ces médicaments réussirait juste à masquer la vraie température périphérique, et « se bornerait à une modification stérile et décevante dans l'irradiation de la chaleur. » M. Jaccoud va jusqu'à qualifier d'agression thérapeutique l'emploi de ces médicaments.

Dans la séance du 3 novembre, M. Dujardin-Beaumetz prend la parole pour défendre l'antipyrine, dont M. Jaccoud a fait le procès. Il n'admet pas les conclusions de M. Jaccoud. D'abord, pour lui l'antipyrine est préférable à la thalline, ce qui nous inquiète peu ici ; ensuite, le médecin de l'hôpital Cochin affirme les bons résultats qu'il a obtenus chez les phthisiques avec l'antipyrine, résultats bien supérieurs à ceux que donnent la quinine et l'acide salicylique vantés par M. Jaccoud. Pour lui, l'antipyrine doit rester dans la thérapeutique à un rang inférieur cependant.

De cette note de M. Dujardin-Beaumetz, nous voulons encore signaler un passage, celui où il divise les nouveaux antithermiques en deux grandes classes :

les uns comme l'acide salicylique, la quinine, la résorcine et l'antipyrine, qui sont tous des médicaments antifermentescibles, agissant probablement sur les centres thermogènes ; les autres, comme la kairine et la thalline n'ont aucune action sur les fermentations, et agissent directement sur les globules sanguins.

Cette classification est peut-être hypothétique, mais en tous cas très ingénieuse.

L'extrait de cette discussion à l'Académie est la dernière publication qui, à notre connaissance, ait paru sur l'action de l'antipyrine chez les phtisiques.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS CLINIQUES

Avant d'étudier les modifications thermiques que nous avons obtenues sous l'influence de l'antipyrine, nous allons relater ici, aussi brièvement que possible, les observations cliniques des malades, qui ont servi aux recherches de M. Bouveret et ont fourni les tracés que nous reproduisons plus loin. Tous sont des tuberculeux excavés. Leur histoire sera donc vite faite.

Il nous a paru utile de séparer les graphiques thermométriques des observations de nos malades et de les grouper suivant le mode d'action du médicament, en un mot, de les considérer, de les étudier, abstraction faite du malade. Nos tuberculeux, en effet, ne sont-ils pas tous des reproductions fidèles du même type morbide ? Nous pouvons le supposer un instant, et les observations ci-après le démontreront complètement. Nous insisterons encore sur ce fait au chapitre

suivant, où se trouvent réunies toutes les courbes thermiques obtenues et les déductions que nous avons cru pouvoir en tirer. Ici, rien de tout cela ; les détails ayant trait à la température de nos malades ont été écartés.

Chacune de nos observations se borne donc aux faits suivants : quelques mots sur la date du début, les symptômes généraux ; quelques détails sur ce qui concerne les sueurs, les vomissements (état de l'appareil digestif), les hémoptysies, l'état du cœur et des reins (présence ou non d'albumine dans les urines).

Ensuite, exposé des signes physiques pulmonaires plus ou moins complet. Les détails qui accompagnent l'administration d'antipyrine sont rares en général. Un seul point a prêté à une observation plus attentive. M. le D^r Bouveret ayant trouvé une première fois la quantité d'urine notablement diminuée à la suite de l'ingestion de l'antipyrine, dirigea ses investigations de ce côté ; et à partir de ce jour, chez tous les malades encore en traitement, la quantité d'urine émise chaque vingt-quatre heures fut soigneusement notée. C'est pourquoi on trouvera, dans certaines observations, des détails très complets et rien dans d'autres. Nous plaçons en tête les observations que nous devons à l'obligeance de M. Devic. Ce sont celles de huit malades qui ont fourni des courbes thermométriques reproduites plus loin.

OBSERVATION I

(Tracés n° 20 et n° 24)

Dur... Joseph, trente ans, serrurier. Salle St-Pothin, n° 24.

Ce malade entre, le 15 juillet 1885, dans le service de M. le D^r Bouveret, salle St-Pothin, avec tous les signes d'une tuberculose pulmonaire avancée.

Le début de l'affection remonte à cinq mois. Depuis quatre mois, cessation de tout travail, faiblesse croissante, amaigrissement, sueurs nocturnes, pas d'œdème, *jamais d'hémoptysie*, appétit nul, jamais de vomissements après les quintes de toux, diarrhée fréquente.

SIGNES PHYSIQUES : souffle caverneux, gargouillement, retentissement très exagéré de la toux *au niveau des fosses sus et sous-épineuses droites*, quelques craquements du côté gauche aux mêmes points.

Craquements humides *sous les deux clavicules*, plus abondants à droite qu'à gauche ; un peu de retentissement de la toux en ces points.

Expectoration peu abondante, muco-purulente. Toux fréquente, la nuit surtout.

Rien au cœur.

Urine non albumineuse.

Ce malade a pris cinq fois de l'antipyrine à des doses variables ; chaque administration était séparée de la précédente par une période de quatre à sept jours, pendant laquelle le malade n'était soumis à aucune thérapeutique. Le malade a eu de l'antipyrine, le 30 juillet, le 3, le 7, le 11 et le 15 août.

28 juillet. — Urines en vingt-quatre heures = 2,400 gr.

29 juillet. — Urines en vingt-quatre heures = 2,300 —

30 juillet. — Urines en vingt-quatre heures = 2,400 —

Le malade prend à midi 1 gr. 50 d'antipyrine, puis

0 gr. 50, à deux heures, à quatre heures, à six heures et à huit heures, soit en tout 3 gr. 50. Après l'ingestion de la première dose, il a eu quelques nausées, des frissons, une sensation de froid intense aux pieds.

31 juillet. — Urines en vingt-quatre heures = 600 grammes. La densité en est de 1,020. Réaction caractéristique par le perchlorure de fer.

Ce matin, le malade se trouve mieux. Dans la journée du 31 juillet, le malade aurait bu un peu moins que les jours précédents, un demi-litre environ de moins. Toutefois, ce fait ne suffit pas à expliquer la diminution de la quantité d'urines émises en vingt-quatre heures, quantité qui tombe de 2,400 grammes à 600 grammes. D'autre part, la densité de ces 600 grammes est normale (1,020).

1^{er} août. — Urines de vingt-quatre heures = 2,500 grammes.

2 août. — 1,700 grammes.

3 août. — 1,700 grammes. Le malade boit à peu près tous les jours la même quantité de liquide.

L'antipyrine, administrée à la dose de 4 grammes dans l'espace de cinq heures (1 gr. 50 à midi, 0 gr. 50 à une heure, deux heures, trois heures, quatre heures et cinq heures) produit une tendance au collapsus le lendemain matin (T. R. = 35° 6 à cinq heures, six heures, sept heures du matin, 36° 1 à huit heures), sans avoir toutefois empêché la température de monter à 39° 4, à neuf heures du soir.

L'administration de l'antipyrine est suivie de nausées, de sueurs abondantes limitées à la partie supérieure du corps.

4 août. — Urines de vingt-quatre heures = 650 grammes.

5 août. — 600 grammes d'urines, diarrhée.

6 août. — 1,900 grammes d'urines.

7 août. — 1,700 grammes antipyrine 2 grammes à dose fractionnée. Pas de sueurs plus abondantes que de coutume.

8 août. — Urines en vingt-quatre heures = 300 grammes.

Le malade a bu la même quantité de liquide que les autres jours.

Avec le perchlorure de fer, l'urine offre la coloration rouge-brun très marquée; avec le chlorure d'antipyrine, elle est incolore.

14 août. — 1,600 grammes. Urines en vingt-quatre heures = 1,600 grammes.

15 août. — 1,350 grammes d'urines. Antipyrine = 2 grammes. Le malade n'a pas sué beaucoup plus que d'habitude.

16 août. — Urines en vingt-quatre heures = 800 grammes.

17 août. — Urines = 1,300 grammes. La réaction de l'antipyrine par le perchlorure s'obtient encore.

19 août. — 1 gr. 50 d'antipyrine. Urines = 1,200 grammes.

20 août. — Urines en vingt-quatre heures = 900 grammes.

A partir de ce jour, la quantité d'urine se maintient au chiffre de 1,200 grammes environ.

On ne donne plus d'antipyrine, le malade étant très affaibli.

29 août. — Dyspnée très intense, sans rapport avec les signes physiques et faisant craindre une poussée tuberculeuse nouvelle.

Mort le 13 septembre 1885.

OBSERVATION II

(Tracés nos 9, 10, 16, 18 et 19)

Mass..., J. Pierre, 16 ans. Salle Saint-Pothin n° 18.

Ce malade entre dans le service de M. le Dr Bouvet, le 22 juillet 1885 : Tuberculose pulmonaire ; grande cavité au sommet gauche. Pleurésie légère. Antécédents tuberculeux dans la famille.

Il y a quatre mois environ, le malade commença à tousser un peu le matin, sans expectorer, en même temps qu'il perdait ses forces et l'appétit. Il n'a pas eu d'hémoptysie, et n'a suspendu son travail que depuis quinze jours.

Actuellement, on constate : amaigrissement peu prononcé, grande faiblesse ; peau chaude, sèche, mouvement fébrile

avec frissons presque tous les soirs. Pas de vomissements après les quintes de toux ; la malade a souvent de la diarrhée. Toux fréquente, expectoration purulente, abondante. A l'examen du thorax, bruit de pot fêlé sous la clavicule gauche, signes cavitaires très évidents à ce niveau. Craquements au sommet droit.

Le souffle caverneux, que l'on entend à gauche, se perçoit presque jusqu'à la base. A la base, matité, diminution des vibrations, une ponction pratiquée dans cette région avec la seringue de Pravaz donne un liquide séro-fibrineux un peu louche.

Pas d'albumine dans les urines. Pas d'œdème. Les crachats renferment une grande quantité de bacilles.

Le malade a pris de l'antipyrine le 24, le 27 et le 29 juillet, le 1^{er} août, le 3 août, le 14 et le 15 août (deux jours de suite.)

30 juillet. — Le jour où l'on administre l'antipyrine, le malade dit qu'il a moins d'appétit, le lendemain, il se sent mieux et a envie de manger. Peu de sueurs.

4 août. — Pas plus de sueurs que les jours précédents quelques nausées. Pas de sensation de froid aux extrémités. Un peu d'accablement. Le malade a pris hier 3 grammes d'antipyrine.

14 août. — Urine en 24 heures = 1,500 grammes. Antipyrine = 2 grammes.

15 août. — Urine en 24 heures = 1,000 grammes. Antipyrine = 2 grammes.

16 août. — Urine = 700 grammes.

17 août. — Urine = 600 grammes.

18 août. — 1,050 grammes.

19 août. — 1,650 grammes.

20 août. — 1,600 grammes.

21 août. — 1,400 grammes.

Les chiffres des jours suivants, pendant lesquels le malade n'a pas pris d'antipyrine, se maintiennent tous entre 1,100 et 1,500 grammes.

Le malade meurt le 5 novembre 1885.

OBSERVATION III

(Tracés n° 5 et n° 11)

Mig... Cl., vingt-sept ans. Salle St-Pothin, n° 19.

Entré le 30 juin 1885, dans le service de M. le D' Bouveret. Dans les derniers jours de mai, après s'être exposé au froid humide le corps couvert de sueurs, le malade fut pris subitement de frissons, de malaise général et de céphalalgie. Le lendemain, il ressentit un point de côté violent au-dessous du sein droit, en même temps qu'il était pris d'une dyspnée très vive. Cet état aigu, pendant lequel le malade affirme avoir eu des crachats rouillés, dura environ une huitaine de jours, et fut remplacé par un état subaigu, qui a persisté sans grande modification jusqu'à il y a sept jours. Pendant cette période, le malade toussa très peu, et ne cracha pas : en même temps ses forces diminuèrent progressivement.

Il y a six jours, il fut pris subitement d'une violente douleur qui, partant du pli de l'aîne gauche suivit la face interne de la cuisse et la face postérieure du mollet, en s'irradiant jusqu'aux orteils. Cette douleur s'accompagnait de gonflement et d'impotence fonctionnelle du membre, et du développement du réseau veineux sous-cutané.

Au moment où le malade se présente à l'hôpital, état général assez bon : il n'accuse aucun trouble digestif, ni vomissements, ni diarrhée. Il offre les signes d'une phlébite de la veine fémorale.

L'examen de la poitrine donne du côté droit, à la percussion : une matité presque absolue dans toute la hauteur du poumon, en arrière et latéralement (la matité est moins prononcée à la base qu'à partir du tiers inférieur du poumon jusqu'au sommet). En avant, tympanisme sous-claviculaire, les vibrations sont conservées, à peine un peu diminuées tout à fait à la base.

A l'auscultation, souffle tubaire intense limité aux 3°, 4°, 5° espaces intercostaux, dont le maximum se trouve à deux travers de doigt de l'épine de l'omoplate dans l'espace interscapulaire. Dans la fosse sous-épineuse, foyer de râles crépitants. Bronchophonie et retentissement de la toux au niveau du point où l'on perçoit le souffle. Craquements dans le creux sous-claviculaire droit.

Râles sous-crépitanants assez fins à la base gauche.

Rien au cœur. Jamais d'hémoptysie.

Toux rare. Expectoration sans caractère.

Sueurs nocturnes.

Les urines ne contiennent pas d'albumine.

4 juillet. — Le malade expectore depuis son entrée, quelques crachats muco-purulents.

5 juillet. — On trouve des bacilles dans les crachats.

21 juillet. — La phlegmasia du membre inférieur gauche est à peu près guérie.

Persistance des signes pulmonaires.

24 juillet. — Hier, 2 grammes d'antipyrine en une seule fois, le matin le malade se sent mieux, mais il a eu hier des sueurs très abondantes.

7 août. — Expectoration rare, franchement purulente.

Persistance des signes physiques au poumon droit.

L'état général est à peine amélioré.

Comme on le voit, le malade n'a eu que deux fois de l'antipyrine, le 24 et le 27 juillet. La quantité d'urine n'a pas été notée.

OBSERVATION IV

(Tracés nos 14, 21 et 23)

Bér... Joseph, dix-neuf ans, tisseur, Salle Saint-Pothin, n° 44.

Ce malade entre, le 27 juillet 1885, dans le service de M. le Dr Bouveret.

Début, il y a quatre mois seulement. Depuis cette époque, ce jeune homme tousse beaucoup, il maigrit et perd ses forces.

Le 30 mai, hémoptysie assez abondante, ne s'étant pas reproduite depuis lors.

Actuellement, sueurs nocturnes, amaigrissement notable.

Peu d'appétit. Pas de vomissements alimentaires après les quintes de toux. Diarrhée presque continuelle depuis deux mois.

L'EXAMEN DU THORAX DONNE : matité au *sommet gauche*, avec souffle caverneux dans les fosses-sus et sous-épineuses gauches, ainsi que tous les signes d'une caverne.

Quelques craquements et obscurité du murmure respiratoire au *sommet droit* et sous les deux clavicules.

Rien au cœur.

Urines non albumineuses.

Le malade a eu de l'antipyrine le 12 juillet, le 31 juillet et les 3, 15 et 19 août.

1^{er} août. — Rien de particulier au point de vue des sueurs, des troubles digestifs. La dose d'*antipyrine* a été de 3 grammes le 31 juillet.

3 août. — Même dose d'*antipyrine*. Le malade s'est trouvé mieux, a peu sué, froid aux extrémités vers quatre heures.

7 août. — 1,200 grammes d'urines en vingt-quatre heures.

8 août. — 1,100 grammes d'urines.

14 août. — 1,200 grammes d'urines.

15 août. — *Antipyrine* = 2 grammes. Transpiration très abondante.

16 août. — Urines en vingt-quatre heures = 700 grammes.

17 août. — Même quantité d'urines en vingt-quatre heures. La réaction produite par le perchlorure de fer existe toujours.

19 août. — *Antipyrine* = 2 grammes. Sueurs plus abon-

dantes que d'habitude un peu après l'administration du médicament.

20 août. — Urines de vingt-quatre heures = 500 grammes.

21 août. — 1,250 grammes.

22 août. — 1,200 grammes.

OBSERVATION V

(Tracés n^{os} 1, 2, 7, 11 *bis* et 13)

Baill... Xavier, quarante-trois ans. Salle St-Pothin, n^o 37.

Service de M. le D^r Bouveret.

Le malade, qui a des antécédents syphilitiques, a toujours été sujet à s'enrhumer. Son père et sa mère sont morts tous deux de maladies des voies respiratoires.

Depuis deux mois, le malade a beaucoup maigri ; il tousse un peu et n'expectore que des crachats muqueux. Depuis douze jours, il est survenu une altération dans le timbre de la voix : celle-ci, de grave est forte, est devenue haute, presque puérile et très affaiblie. Le malade se plaint aussi de douleurs thoraciques passagères et de sueurs nocturnes ; il n'a jamais craché de sang.

A la percussion, submatité dans la fosse sous-claviculaire droite ; à l'auscultation, respiration ronflante dans les deux poumons, surtout au poumon droit. Au sommet, le murmure vésiculaire est moins intense, l'inspiration est affaiblie ; on entend quelques craquements dans les fosses sus et sous-claviculaires, et quelques râles ronflants à certains moments dans la fosse sous-épineuse.

Rien d'anormal à l'auscultation du sommet gauche ni du cœur.

L'observation clinique dont nous venons de reproduire les points qui nous intéressent, date de deux ans. Le malade était, en effet, entré pour la première fois à la salle Saint-Pothin le 23 octobre 1882. Depuis lors, il y a fait plusieurs

séjours. Au mois de juillet, au moment où le malade prend de l'antipyrine, il présente tous les signes d'excavations aux deux sommets. Ces lésions pulmonaires s'accompagnent de tous les symptômes d'une tuberculose à la troisième période.

Cœur normal. Pas d'albumine. Les variations de la sécrétion urinaire, sous l'influence de l'antipyrine, n'ont pas été notées pour ce malade.

OBSERVATION VI

(Tracés n^{os} 3, 4, 8 et 15)

C... Jérôme, 68 ans. Salle Saint-Pothin, n^o 13.

Entré dans le service de M. le D^r Bouveret, le 15 janvier 1885.

Le début de la maladie remonte à trois ans environ. Ce malade a eu plusieurs hémoptysies légères, qui ne sont pas répétées dans le service. La marche de son affection est excessivement lente; c'est, en un mot, le type de la tuberculose chronique chez le vieillard.

Au moment de son entrée, le malade se plaint de sueurs nocturnes; il a perdu ses forces; amaigrissement très marqué.

L'examen du thorax fait constater une caverne de petite dimension au sommet gauche. A droite, craquements nombreux au sommet.

Rien au cœur; pas d'albumine dans les urines.

OBSERVATION VII

(Tracés n^{os} 6, 12 et 17)

Fontan..... Salle Saint-Pothin, n^o 40.

L'observation clinique de ce malade, prise avec beaucoup de détails, ayant été perdue, nous nous sommes efforcé de

reproduire, aussi fidèlement que possible, d'après les renseignements fournis par M. Devic, les points les plus intéressants de son histoire.

D'abord, c'était un malade à fièvre très intense. Il présentait, comme tous les précédents, des signes d'excavation pulmonaire, et il est mort au mois d'octobre dernier. Il offrait un intérêt tout particulier, par ce fait qu'il avait eu des hémoptysies pendant son séjour dans le service de M. Bouveret. L'antipyrine n'améliora pas son état; les hémoptysies continuaient, et le malade s'était tellement affaibli, que l'on se crut obligé de suspendre le médicament fébrifuge. Chose étonnante et tout à fait inattendue, les hémoptysies disparurent avec la cessation du médicament. Est-ce ici une simple coïncidence? Nous le pensons; toujours est-il que l'antipyrine n'a eu ici aucune action hémostatique, la chose est évidente.

On voit combien il est regrettable que nous ne puissions citer l'observation *in extenso*.

OBSERVATION VIII

(Tracé n° 22)

Burg Salle Saint-Pothin, n° 11, 25 ans, tisseur.

Entré dans le service de M. le D^r Bouveret le 25 février 1885.

Antécédents tuberculeux héréditaires.

Adénites cervicales dans la jeunesse. Ces adénites ont reparu il y a quelques mois, et ne sont pas encore complètement effacées.

A son entrée, le malade avait offert tous les signes d'une pneumonie caséuse lobaire (côté gauche). C'est à peu près le même cas que le malade de l'Observation III.

Au moment où on soumet le malade au traitement par l'antipyrine, les signes physiques dénotent la présence d'une

caverne : gargouillement, souffle amphorique, retentissement exagéré de la voix et de la toux. A ce moment donc, il ressemble à tous nos autres malades.

Pas de lésions cardiaques. Pas d'albumine.

On n'a pas noté les variations dans la quantité d'urine émise en vingt-quatre heures, à la suite de l'administration du médicament. Du reste, ce malade n'a pris qu'une fois de l'antipyrine, le 4 août.

OBSERVATION IX

(Pas de tracés thermométriques)

Berg... Mathias, 20 ans, Salle St-Pothin, n° 34

Entré le 8 août 1885, dans le service de M. le D^r Bouveret. Le père du malade souffre d'une affection chronique des voies respiratoires qui lui aurait occasionné des hémoptysies.

Il y a trois mois, l'affection a débuté chez le malade à la suite de privations de toutes sortes qui l'avaient beaucoup affaibli. Il fut pris d'une toux sèche, fréquente et douloureuse, sans expectoration. Il n'y a pas eu d'hémoptysies.

Tous les soirs léger accès de fièvre, sueurs nocturnes assez abondantes ; conservation de l'appétit, mais perte des forces et sensation d'abattement général. Douleur entre les deux épaules et au côté droit, en arrière et au sommet.

Actuellement, le malade tousse beaucoup et expectore des crachats purulents ; il a conservé l'appétit, et l'état général paraît bon.

Exagération des vibrations thoraciques du côté droit. Respiration faible au sommet du même côté. Dans la fosse sus-épineuse droite craquements humides. Matité au sommet droit, surtout en arrière.

Rien d'anormal à l'auscultation du poumon gauche ni du cœur.

Pas d'albumine dans les urines.

Comme on le voit, les signes physiques n'indiquent qu'une tuberculose qui date de peu de temps. C'est ce qui nous a fait écarter de notre étude toutes les courbes thermométriques obtenues chez ce malade avec l'antipyrine. Nous ne considérons pas, en effet, cet état fébrile de la première ou deuxième période comme comparable à la fièvre hectique de la troisième période.

Au point de vue de la sécrétion urinaire, la nature de la fièvre importe peu. Il s'agit, du reste, de la même maladie.

Nous continuons donc l'observation : le malade a eu de l'antipyrine, le 15 août seulement.

14 août. — La quantité d'urines émise en vingt-quatre heures = 1,700 grammes.

15 août. — La quantité d'urines = 2,300 grammes. On donne deux grammes d'antipyrine.

16 août. — 1,200 grammes d'urines en vingt-quatre heures.

17 août. — 1,400 grammes d'urines. La réaction de l'antipyrine avec le perchlorure de fer est encore manifeste = teinte rouge-brun un peu foncé.

19 août. — 1,500 grammes.

20 août. — 1,900 grammes.

22 août. — 2,000 grammes.

Depuis lors, on ne donne plus d'antipyrine ; la quantité d'urines de vingt-quatre heures se maintient régulièrement entre 1,800 grammes et 2,000 grammes.

Le 30 août, le malade quitte le service.

Sur toutes ces observations, dont les huit premières sont celles des malades dont les tracés sont publiés plus loin, nous ne ferons que de courtes réflexions, qui serviront à les compléter, surtout pour certains détails qui n'ont peut-être pas été notés suffisamment pour chaque malade.

Les sueurs ont paru, dans nombre de cas, d'une abondance extraordinaire.

La tolérance du médicament a été parfaite ; à peine signalons-nous des nausées, jamais il n'y a de vomissement.

Quant aux cas d'hypothermie, on en trouvera plusieurs dans nos tracés thermométriques. Deux fois la température est tombée à 35°4, et s'y est maintenue plus de deux heures. Ces cas d'hypothermie doivent être moins rares qu'on ne le pense, et si la température avait été toujours surveillée de très près, comme dans les cas que nous publions, il est probable que l'antipyrine aurait peut-être moins de partisans aujourd'hui.

Ces hypothermies s'accompagnent de tendance au collapsus, refroidissement des extrémités et prostration très marquée. Nous ne pouvons citer tous les cas de collapsus que nous connaissons. Nous en avons trouvé un certain nombre dans nos recherches bibliographiques. La plupart se rapportent à des maladies autres que celle qui nous occupe. D'abord, une observation publiée par Blore, dans *The Lancet* : *Un cas de mort par collapsus, à la suite de l'administration de l'antipyrine, à la dose de 4 grammes en trois heures.* (*The Lancet*, 28 février 1885.)

Boldt, cité par Draper, a observé, dans deux cas de septicémie puerpérale, à la suite de l'administration du médicament, une *prostration très marquée, demi-comateuse*, avec des symptômes ressemblant à ceux de l'empoisonnement phéniqué.

Goetze relate deux cas de collapsus grave : l'un

avec 5 grammes, l'autre avec 2 gr. 50 d'antipyrine (observations déjà signalées dans notre historique).

M. Jaccoud cite aussi, dans sa communication à l'Académie, un cas de collapsus, avec 3 grammes seulement. Nous en avons parlé.

Mais, sans chercher si loin, à Lyon même, les cas de collapsus graves n'ont pas manqué.

Si nos souvenirs nous servent bien, nous nous rappelons avoir entendu, l'année dernière, M. le professeur Lépine citer, dans une de ses cliniques, deux cas de mort par collapsus, qui survinrent dans son service, à la suite de l'administration de l'antipyrine.

M. le D^r Bouveret nous a autorisé à signaler ici un cas de mort subite, dans une pneumonie, à la suite de l'administration de l'antipyrine, cas qu'il a observé dans sa pratique extra-hospitalière.

Enfin, nous avons en main une observation provenant du service de M. le professeur Bondet, observation que nous devons à l'obligeance de notre excellent ami M. Garand. Nous regrettons de ne pouvoir la publier en entier.

Il s'agit d'une phtisique chez laquelle l'antipyrine avait, du reste, donné de bons résultats. Le 14 septembre, on lui prescrit 3 grammes d'antipyrine pour la journée. Par mégarde, la malade boit sa potion en une seule fois. La température tomba de 42 en deux ou trois heures (de 40°2 à 36°), et je lis, dans l'observation à la date du 15 septembre : « Hier, la malade, ayant pris son antipyrine en une seule fois, a été prise de vertiges, de sueurs abondantes et ensuite de vio-

lents frissons. T. R. = 36°. La température n'est remontée à 37° que ce matin. »

Tous ces cas de collapsus, plus ou moins graves, sont bien faits pour inspirer la prudence dans l'administration de l'antipyrine, et nous insistons beaucoup sur cette question, surtout parce qu'elle est, en général, passée sous silence dans les travaux relatifs à notre sujet.

Un côté spécial de la physiologie du médicament qui nous occupe, côté qui aurait pu offrir de nombreuses applications dans la tuberculose pulmonaire, est l'action hémostatique du médicament. Hénocque, dont Arduin rapporte les expériences, ainsi que celles de M. Huchard sur le même sujet, arriva à des résultats très concluants, au sujet des propriétés hémostatiques de l'antipyrine. Il expérimentait sur des cobayes et des lapins.

De pareils résultats ont naturellement porté les thérapeutistes et les cliniciens, qui employaient l'antipyrine dans la tuberculose, à utiliser ses propriétés hémostatiques contre un des accidents les plus redoutables de cette affection : l'hémoptysie. Malheureusement, jusqu'ici, l'observation clinique n'a pas donné, à beaucoup près, des résultats aussi favorables que l'expérimentation physiologique. A côté des malades du D^r Secchi de San-Remo, qui ont vu leurs hémoptysies cesser ou s'atténuer sous l'influence de l'antipyrine, nous en trouvons certains chez lesquels l'effet a été nul. Bien plus, nous avons déjà rapporté l'observation du malade de Bielschowski, chez lequel la cessation d'une hémoptysie, survenue pendant

la période où l'antipyrine était administrée, coïncida exactement avec la suppression du médicament.

Notre malade de l'Observation VII a présenté un phénomène en tous points identique à celui que publie Bielschowski. Il s'agit probablement, dans les deux cas, de simples coïncidences ; nous n'en concluons pas moins que, jusqu'ici, la prétendue action hémostatique de l'antipyrine a besoin de nouvelles preuves cliniques.

Nous nous hâtons d'en arriver au point qui nous paraît le plus intéressant de cette étude, celui de la diminution de la sécrétion urinaire sous l'influence de l'antipyrine. Nous ne répéterons pas les chiffres signalés dans notre observation, la conclusion nous en paraît des plus nettes. Mais pour donner à cette constatation une valeur réelle, il fallait savoir si l'urée diminuait en même temps que la quantité d'urine ; si cela n'était pas, il fallait dire que la diminution de l'urée n'avait pas d'importance. C'est donc ce point particulier que nous avons voulu éclairer. Jusqu'ici les résultats ont été tous conformes. Dans tous nos dosages, la quantité d'urée a été trouvée diminuée à la suite de l'emploi de l'antipyrine. Le plus souvent le chiffre de l'urée est réduit de moitié.

Voici, à l'appui de cette assertion, trois observations des plus confirmatives, que nous devons à l'obligeance de notre collègue M. Favel, interne de M. le D^r Humbert Mollière, qui a bien voulu nous permettre de faire nos recherches dans son service. Nous ne saurions trop remercier notre ancien maître de la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

Nous avons entrepris d'autres recherches pour corroborer celles-ci, elles sont aujourd'hui trop incomplètes pour que nous puissions les publier ici, mais nous pouvons dire qu'elles paraissent déjà confirmer pleinement notre assertion, qui devient ainsi une conclusion formelle.

M. Favel, qui nous a tout particulièrement aidé dans cette partie de notre travail, nous permettra de lui en témoigner une seconde fois notre vive gratitude.

OBSERVATION X

(Communiquée par M. Favel, interne)

Mér .. Jean, cinquante-quatre ans, mineur. Salle Saint-Jean, n° 9

Service de M. H. Mollière

Entré le 5 octobre 1885.

Pneumonie tuberculeuse lobaire. — Début de l'affection, il y a trois semaines par un violent point de côté et un frisson. Ensuite, toux violente. Pas de crachats rouillés, ni d'expectoration sanguinolente. Affaiblissement général notable.

A l'auscultation, dans toute l'étendue du poumon gauche, respiration soufflante, surtout au niveau de l'angle de l'omoplate. Au sommet du même côté, quelques râles sous-crépitaux, en avant et en arrière. A droite, respiration normale.

Rien au cœur. Pas d'albumine.

Actuellement (25 novembre). L'examen du thorax dénote un ramollissement tuberculeux déjà avancé de la moitié supérieure du poumon gauche. La température est aujourd'hui peu élevée. Les jours qui précèdent l'administration de l'antipyrine, elle dépasse à peine 37°5. Pour avoir les résultats que nous cherchons au sujet de la sécrétion urinaire, l'antipyrine est prescrite en trois doses ; à deux heures, à quatre

heures et à six heures du soir ; les trois doses réunies forment 1 gramme seulement qui est donc la dose quotidienne.

Voici les effets produits et l'action du médicament sur la sécrétion urinaire :

Pas d'antipyrine :

20 novembre. — T. R. = mat., 37°6; soir, 37°7. Urines en vingt-quatre heures = 2,400 cent. c. Densité = 1,010. Urée en vingt-quatre heures = 24 gr. 04.

21 novembre. — T. R. = mat., 37°5; soir, 37°6. Urines en vingt-quatre heures = 3,000 cent. c. Densité = 1,011. Urée en vingt-quatre heures = 22 grammes.

Antipyrine, 1 gramme par jour, en trois fois, à deux heures, quatre heures et six heures du soir :

22 novembre. — T. R. = mat., 37°5; soir, 37°4. Urines en vingt-quatre heures = 1,700 cent. c. Densité = 1,012. Urée en vingt-quatre heures = 15 gr. 30.

23 novembre. — T. R. = mat., 37°3; soir, 37°5. Urines en vingt-quatre heures = 1,800 cent. c. Densité = 1,010. Urée en vingt-quatre heures = 14 gr. 30.

24 novembre. — T. R. = mat., 37°4; soir, 37°5. Urines en vingt-quatre heures = 2,000 cent. c. Densité = 1,012. Urée en vingt-quatre heures = 10 gr. 70.

Notons que la température de ce malade est presque normale. L'action est nulle au point de vue thermique; malgré cela, l'urée diminue ainsi que la quantité d'urines. Ce qui tend à faire croire que ces deux actions sont indépendantes.

OBSERVATION XI

(Communiquée par M. Favel, interne de M. H. Mollière)

Charv... Antoine, trente-sept ans, comptable. Salle St-Jean, n° 16.

Entré, le 25 octobre 1885, dans le service de M. Molière.
Tuberculose pulmonaire. Phtisie laryngée. — Depuis

deux ans et demi le malade tousse. L'expectoration est mucopurulente. Il a eu, il y a trois semaines, de légères hémoptysies. Extinction notable de la voix. Aphonie presque absolue à certains moments.

Caverne au sommet gauche.

Rien au cœur. Pas d'albumine.

Voici les chiffres qu'ont donné les analyses d'urines :

Pas d'antipyrine :

20 novembre. — T. R. = mat., 37°9 ; soir, 38°2. Urines en vingt-quatre heures = 1,500 cent. c. Densité = 1,015. Urée en vingt-quatre heures = 17 gr. 50.

21 novembre. — T. R. = mat., 37°9 ; soir, 38°3. Urines en vingt-quatre heures = 1,500 cent. c. Densité = 1,018. Urée en vingt-quatre heures = 18 grammes.

Antipyrine, 1 gramme par jour, en trois doses, à deux heures, quatre heures et six heures du soir :

22 novembre. — T. R. = mat., 37°7 ; soir, 37°9. Urines en vingt-quatre heures = 1,015 cent. c. Densité = 1,015. Urée en vingt-quatre heures = 13 gr. 20.

23 novembre. — T. R. = mat., 37°5 ; soir, 37°8. Urines en vingt-quatre heures = 1,350 cent. c. Densité = 1,015. Urée en vingt-quatre heures = 12 gr. 50.

24 novembre. — T. R. = mat., 37°4 ; soir, 37°6. Urines en vingt-quatre heures = 1,200 cent. c. Densité = 1,021. Urée en vingt-quatre heures = 14 gr. 20.

Comme on le voit nettement par ce tableau, qui contient les résultats de cinq jours seulement, les différences sont très manifestes au point de vue de la quantité d'urée éliminée en vingt-quatre heures. Sous le rapport de la quantité d'urines, il y a peu de différence.

Par les chiffres fournis ci-dessus, on voit que la température de ce malade était presque normale.

OBSERVATION XII

(Communiquée par M. Favel)

Valb... Louis, vingt-six ans, électricien. Salle St-Jean, n° 26.

Service de M. H. Mollière, médecin des hôpitaux

Entré le 13 novembre 1885.

Tuberculose subaiguë. — Début de la toux, il y a deux mois. Il y a cinq jours, le malade a eu quelques frissons et un point de côté.

Actuellement, fièvre considérable (40°2).

A l'*auscultation*, respiration rude et légèrement soufflante au sommet gauche. Râles sous-crépitaux fins à la base du même côté.

A la *percussion*, submatité à cette même base.

Expectoration muco-purulente, nummulaire.

Pas de *lésion cardiaque*. *Urines non albumineuses*.

Amaigrissement considérable. Etat général grave.

Pas de vomissements. Pas de diarrhée.

Pendant plusieurs jours, le 15, le 16, le 17 et le 18 novembre, on donne 0 gr. 50 d'antipyrine par jour, sans grande amélioration. Le 19, le 20 et le 21 novembre, le malade prend 1 gr. 50 d'antipyrine par jour, mais l'effet est peu appréciable, les températures étant prises deux fois par jour seulement. Les chiffres obtenus ainsi sont même très élevés. Le 20 novembre, jour où les urines ont été analysées pour la première fois, le malade avait, par conséquent, déjà pris 0 gr. 50 d'antipyrine pendant quatre jours et 1 gr. 50 la veille ; en tout, 3 gr. 50 en quatre jours.

Voici les résultats fournis par le dosage des urines :

Antipyrine, 1 gr. 50 par jour, en deux fois, à deux heures, quatre heures et six heures du soir :

20 novembre. — T. R. = mat., 39° ; soir, 39°5. Urines

en vingt-quatre heures = 1,150 cent. c. Densité = 1,021.

Urée en vingt-quatre heures = 17 gr. 50.

21 novembre. — T. R. = mat., 40°3; soir, 39°5. Urines en vingt-quatre heures = 1,000 cent. c. Densité = 1,020.

Urée en vingt-quatre heures = 20 gr. 08.

Pas d'antipyrine :

22 novembre. — T. R. = mat., 38°8; soir, 39°9. Urines en vingt-quatre heures = 2,300 cent. c. Densité = 1,022.

Urée en vingt-quatre heures = 35 gr. 40.

23 novembre. — T. R. = mat., 39°3; soir, 40°5. Urines en vingt-quatre heures = 2,150 cent. c. Densité = 1,020.

Urée en vingt-quatre heures = 45 grammes.

24 novembre. — T. R. = mat., 39°4; soir, 40°; Urines en vingt-quatre heures = 2,200 cent. c. Densité = 1,020.

Urée en vingt-quatre heures = 47 gr. 50.

Les différences en quantité et en urée sont on ne peut plus évidentes. Ce malade a eu, pendant les cinq jours, presque sans discontinuité, une hyperthermie très marquée. Il diffère en cela des deux précédents.

La diminution de la quantité d'urine, à la suite de l'administration de l'antipyrine, a été observée, pour la première fois, par M. le D^r Bouveret. M. Dujardin-Beaumetz seul a signalé un fait de ce genre.

Quant aux autres auteurs, ils parlent d'une diminution insignifiante et même quelquefois d'une augmentation.

M. Bouveret n'a pas seulement constaté ce fait chez les tuberculeux, mais aussi dans la fièvre typhoïde.

Cette question est étudiée dans le livre que MM. Bouveret et R. Tripier vont publier sur le *traitement de Dothièmentérie*.

Quant à la diminution du chiffre de l'urée, nous ne

nous chargeons pas de l'expliquer, nous la signalons seulement. Toutefois, nous pensons qu'elle est due, non pas à la diminution des combustions, mais à une élimination moindre, la production de l'urée étant la même.

Des trois malades chez lesquels nous avons fait nos dosages, deux n'avaient pas de fièvre, ou très peu (38°). Ce n'est donc pas la diminution des combustions qui est la cause de l'abaissement du chiffre de l'urée ; le fait ne peut être dû qu'à une élimination moindre. Quant au troisième malade (n° 26, Obs. XII), il avait une fièvre intense ($40^{\circ}3$) ; mais l'abaissement de température est presque nul ; il est donc dans le même cas que les deux précédents.

Chez les tuberculeux, où l'antipyrine n'est considérée que comme un palliatif, le fait a peut-être une importance médiocre. Mais il n'en serait pas ainsi dans les maladies aiguës, la fièvre typhoïde surtout, où cette diminution d'urine et d'urée pourrait avoir des résultats déplorable.

Pour ne pas sortir de notre sujet, nous ne faisons que signaler ce point de vue particulier.

CHAPITRE III

EFFETS DE L'ANTIPYRINE SUR LA TEMPÉRATURE

Nous avons négligé à dessein dans le chapitre précédent, où se trouvent relatées nos observations cliniques, les détails que comportent les résultats obtenus chez nos malades au point de vue des variations de température sous l'influence de la médication antipyrétique.

Les malades que nous venons de présenter, et chez lesquels ont été pris les tracés que nous publions, sont tous des tuberculeux excavés. Les uns n'ont encore que de petites cavernes, d'autres présentent d'immenses excavations, ce n'est qu'une différence d'âge du processus, mais tous sont à la troisième période de la tuberculose pulmonaire.

Ces malades étaient tous soumis au même régime, aux mêmes conditions hygiéniques. Pendant toute la période où on leur a administré l'antipyrine, toute autre médication a été suspendue. Il en résulte donc

que l'on a, d'une part, les jours où il n'y a pas eu de médicament, la courbe pathologique normale ; d'autre part, les jours où l'on a administré l'antipyrine, la courbe pathologique modifiée par l'action du fébrifuge. Dans les conditions identiques, où se trouvent placés nos malades, les résultats doivent être absolument comparables, ce qui fait de cette partie de notre travail un chapitre d'expérimentation thérapeutique, plutôt que de clinique. Si nous trouvons des différences dans le mode d'action du médicament, nous nous verrons forcé de les attribuer soit à l'influence des l'individualité du malade, soit à la légère différence qui peut exister entre eux au point de vue des lésions, ce qui se résume aux plus ou moins grandes dimensions des cavernes.

Il est bon d'insister aussi sur ce fait que, *pendant toute la durée de la médication*, chaque malade considéré en particulier n'a pas eu de modifications de ses signes physiques. Dès que l'examen du thorax indiquait quelque changement dans les lésions pulmonaires, les résultats obtenus par l'antipyrine n'ont plus été assimilés, au point de vue de l'action thermique, à ceux que nous signalons ici et ont été soigneusement écartés.

Ceci dit, pour tous nos malades en général, nous allons examiner les différents types de graphiques thermométriques qui proviennent tous du service de M. le docteur Bouveret. Parmi les nombreux tracés que nous possédons, nous avons choisi quatre ou cinq échantillons de chaque type, de façon à rendre aussi claire que possible la démonstration des effets différents obtenus suivant la dose administrée.

Il nous a paru préférable de grouper nos tracés suivant le mode d'administration du médicament et suivant les effets obtenus, afin de pouvoir les embrasser d'un coup d'œil d'ensemble. En plaçant, après chaque observation, les courbes quotidiennes appartenant à chaque malade, il nous eût été plus difficile de les comparer. C'est pourquoi, ainsi que nous l'avons dit en commençant ce chapitre, tout ce qui se rapporte à l'action thermique de l'antipyrine a été extrait de nos observations et reporté ici.

Les graphiques que nous allons passer en revue peuvent donc être considérés comme pris sur un malade unique ; les différences des résultats obtenus tiennent à la dose d'antipyrine donnée chaque jour et à la façon dont cette dose a été répartie dans la journée.

En procédant du simple au composé, nous avons d'abord placé les graphiques thermométriques obtenus en donnant 2 grammes d'antipyrine, à dose massive, puis 2 grammes à dose fractionnée, ensuite 3 grammes d'antipyrine à dose massive, puis 3 grammes à dose fractionnée, etc.

En dernier lieu, nous avons placé des résultats thermométriques s'écartant absolument des précédents. Tandis que pour ces derniers les courbes obtenues sont en général parfaitement comparables entre elles ; dans les tracés que nous étudierons les derniers, les variations thermiques échappent à toute prévision, à toute explication. Pour ne rien omettre, nous avons tenu à les placer à la suite des tracés qui nous avaient paru concluants.

Enfin, en tête, voici les résultats obtenus chez les tuberculeux du service de M. Bouveret, au moyen de sels de quinine, sulfate et bromhydrate de quinine. Ainsi que le titre de la planche I le mentionne, l'effet est presque nul, et il suffit, pour s'en convaincre, de jeter les yeux sur les tracés ci-contre, qui sont ceux de deux malades, le n° 37, salle St-Pothin (Obs. V), et le n° 13 (Obs. VI).

Le premier a eu du sulfate de quinine à une assez forte dose, 1 gramme par jour, et ce gramme était ingéré en trois fois à des intervalles de deux heures. Ainsi que nous avons tenu à le faire lorsque la chose était possible, nous donnons le tracé de la veille et le tracé du jour de l'administration du médicament.

Non influencée, par une action thérapeutique (1) la courbe du 16 juillet (16 juillet soir et 17 juillet matin) atteint presque 39°, et s'y maintient jusqu'à sept heures du soir. A dix heures, le malade a près de 38°. La rémission matinale ne dure que quatre ou cinq heures et à huit heures, le thermomètre a dépassé 38°. Cette courbe, *normalement pathologique*, est à peu près celle qu'on obtient chez tous les phtisiques à fièvre hectique. Elle n'en est pas toutefois le

(1) Dans tous nos tracés, nous avons pris pour un jour les vingt-quatre heures qui suivent la première administration du médicament. Comme en général cette première dose est donnée à midi, notre *jour thérapeutique* se compose de la seconde moitié du jour où le médicament a été administré (et porte sa date), et de la première moitié du jour suivant. Donc, un tracé qui porte la date du 16 juillet, donne les températures des douze dernières heures du 16 juillet et s'arrête à la température de onze heures matin, le 17 juillet. Dans la première planche, la chose est mentionnée, mais non dans les suivantes.

type parfait ; en effet, le fastigium thermique est atteint plus tôt que cela n'arrive d'ordinaire chez ces malades (à trois heures au lieu de neuf heures) ; en outre, la rémission matinale commence trop tôt aussi.

Si nous comparons le tracé du 17 juillet (c'est-à-dire 17 juillet soir et 18 juillet matin), qui donne la courbe des vingt-quatre heures qui ont suivi la première administration du sulfate de quinine, nous en trouvons l'allure générale peu différente. Le maximum thermique a lieu plus tard, la défervescence du matin est plus accentuée et se maintient plus longtemps. A onze heures du matin, le thermomètre donne 1° de moins que la veille. L'effet produit est donc plus tardif, mais il ne se maintient pas très longtemps, et nous voyons qu'à partir de dix heures du matin la température tend à remonter. Quant à l'effet immédiat, il est nul, absolument nul, et les trois doses de sulfate de quinine n'empêchent pas le thermomètre de monter. *Le maximum est même de quatre dixièmes de plus que la veille.*

Mêmes observations pour les tracés n° 3 et n° 4 fournis par le deuxième malade.

Chez celui-ci, la courbe générale du premier jour, où il n'y a pas de médicament, est plus élevée : elle dépasse 39° ; la rémission matinale est de très courte durée. Le lendemain, le bromhydrate de quinine accentue cette rémission normale et la maintient pendant neuf heures consécutives. Mais tout l'effet obtenu est là. A la suite de son administration, la quinine ne produit rien. La température s'élève progressivement, bravant l'intervention thérapeutique et

monte à 40°,2 à huit heures du soir, *six dixièmes plus haut que la veille*. Remarquons, en outre, que c'est à huit heures du soir aussi que le maximum du jour précédent était atteint.

Pour terminer ce qui a trait à ces quatre tracés, il nous est facile de conclure, avec M. Daremberg et la plupart des thérapeutistes, que l'action de la quinine est à peu près nulle dans la fièvre hectique des tuberculeux.

Dans les planches II et III sont consignés les tracés obtenus à la suite de l'administration de l'antipyrine à 2 grammes par jour à dose massive. Dans la planche II, nous avons groupé des types de tracés où les effets sont presque favorables. A la planche III, on verra des résultats moins bons.

Dans le tracé n° 5 (Mign..., Claude, n° 19, Observ. III), on trouve la température de trois jours consécutifs ; la veille, le jour et le lendemain de la prise du médicament. Le malade en question est un tuberculeux à fièvre de peu d'intensité. Il est facile de s'en assurer en regardant les courbes obtenues chez lui les jours où il n'a pas eu de médicament. Une de ces courbes est reproduite plus loin (planche IV, tracé n° 11) ; le 26 et le 28 juillet, le maximum n'atteint pas 39°.

De même dans le tracé ci-contre, qui nous occupe actuellement, le 23 et le 25 juillet, la température n'a pas atteint 39° : c'est donc une fièvre de faible intensité. 2 grammes d'antipyrine donnés à midi, le 24 juillet, en une seule fois, non seulement n'abaissent pas la température au-dessous du niveau physiolo-

gique, mais maintiennent la courbe aux environs de 37°5 pendant vingt-quatre heures. Le lendemain, 25 juillet, la courbe reprend son allure antérieure. Le thermomètre atteint 38°8, un dixième de plus que la veille de l'administration du médicament. Nous constatons donc une première fois que l'effet de l'antipyrine n'a pas duré plus de vingt-quatre heures.

Au-dessous du tracé n° 5, nous en trouvons deux. Dans le premier (tracé n° 6, Font., n° 40, Observ. VII), l'antipyrine, donnée à 2 grammes à midi, abaisse lentement la température de 39°3 à 38°2 en trois heures ; mais l'effet est fugace ; à six heures, le thermomètre est à 38°9 et s'y maintient jusqu'à dix heures environ. Nous voyons donc qu'ici l'effet est insuffisant et de très courte durée. L'abaissement obtenu n'est, en somme, que de huit dixièmes. Notons que le malade est un tuberculeux à forte fièvre. Au contraire, le malade qui a fourni le tracé n° 7 est un phtisique à fièvre moyenne, s'il atteint 39°, il ne les dépasse jamais (voir les tracés n° 1, n° 11 *bis*, n° 13). Aussi chez lui, la dose massive de 2 grammes produit un effet assez favorable. La défervescence est lente et se maintient assez longtemps. Mais le thermomètre tombe à 36°4 ; il y a tendance au collapsus. Comme pour le malade du n° 5, l'effet sur le lendemain est manifestement nul.

Passons à la planche III, où le médicament est donné de la même façon. Nous venons de voir, au tracé n° 7, une température inférieure à 37°, produite par une dose massive de 2 grammes ; nous trouverons ici des hypothermies bien plus accentuées. Le chiffre de 36°4

du tracé n° 7 est obtenu à six heures du matin ; il peut être considéré comme une rémission matinale plus accentuée, d'autant plus que ce minimum n'est atteint que dix-huit heures après l'administration du médicament.

Les deux malades aux quels se rapportent les tracés n° 8 et 9 ont tous deux des températures très élevées et dépassant souvent 40°. (Voir, pour le n° 13, les tracés n° 3 et 15, et pour le malade du n° 18 les tracés n° 9, 10, 16 et 18.)

Dans le premier graphique de la planche III, nous voyons 2 grammes d'antipyrine faire baisser, en six heures, la température de 2°, de 37°8 à 35°7. C'est une des plus basses températures que nous ayons obtenues. Après ces six heures de descente, le thermomètre remonte de 2°4 en trois heures. A neuf heures du soir, on a 38°2, et, le lendemain, la température n'est plus influencée du tout.

Dans le deuxième tracé, malade de même type fébrile, même dose unique de 2 grammes, même chute thermométrique au-dessous du chiffre physiologique (36°2), même réascension rapide, même absence de résultat sur le jour suivant ; les tracés de la veille et du lendemain de l'administration de l'antipyrine sont absolument identiques.

A la suite de ces courbes obtenues avec 2 grammes d'antipyrine à dose massive, nous en avons placé un de genre peu différent (tracé n° 10). Ici on a donné 3 grammes en deux fois, à une demi-heure d'intervalle. C'est presque une dose massive. En trois heures, la température tombe de 2° ; à

neuf heures du soir, le thermomètre dépasse $38^{\circ}5$. Comme nous n'avons ici que des températures prises toutes les trois heures, et qu'à trois heures et à six heures du soir, la température est au même point, à $37^{\circ}3$, nous supposons qu'elle a dû descendre bien au-dessous; nous considérons donc ce tracé comme un cas d'hypothermie, et nous l'assimilons en tout point aux deux précédents.

Que conclure de tous ces graphiques obtenus à la suite de l'administration de l'antipyrine à dose massive de 2 grammes? Il nous paraît nécessaire de faire ici une division et de classer dans un premier groupe les malades qui n'ont que peu de fièvre, et, dans un second, ceux dont la fièvre est très forte ou de moyenne intensité. Une fois cette distinction établie, nous dirons :

1° Chez les tuberculeux à fièvre faible, 2 grammes d'antipyrine à dose massive peuvent produire un effet suffisant, sans risquer d'amener l'hypothermie. (Le tracé n° 5 rentre dans cette catégorie; ici l'effet s'est maintenu pendant vingt-quatre heures, nous avons d'autres tracés où l'action est moins persistante.)

2° Chez les tuberculeux à fièvre forte ou moyenne (dépassant 39° ou atteignant ce chiffre), ou bien la dose unique de 2 grammes ne produit qu'un effet insignifiant et très fugace (tracé n° 6); ou bien elle détermine une hypothermie quelquefois très marquée, avec tendance au collapsus, produite plus ou moins rapidement (tracés n°s 7, 8, 9 et 10). En outre la température, malgré cette chute brusque et

profonde, remonte rapidement à son chiffre précédent ou à peu près.

Nous nous voyons forcé, pour expliquer le résultat du tracé n° 5, de faire la division ci-dessus. Ce fait d'une action moins forte et moins brusque, lorsque la température reste moins élevée, peut paraître bizarre ; mais, en cela, nous sommes d'accord avec les auteurs qui ont étudié la physiologie du médicament, entre autres Filehene et Argoustinski, qui ont observé que chez l'homme sain, avec des doses moyennes, la température se maintenait au chiffre normal et même pouvait s'élever de trois ou quatre dixièmes.

D'autre part, Renzi, dans une publication signalée à notre index bibliographique, dit avoir observé que plus la température est élevée, plus elle est justiciable de l'antipyrine, tandis que, pour une température voisine du chiffre physiologique, l'effet du médicament s'aperçoit à peine et ne fait pas redouter l'hypothermie.

En somme, malgré cette restriction pour les phtisiques à fièvre faible, il découle des faits ci-dessus : 1° que la dose de 2 grammes massive est une mauvaise dose quotidienne, puisque l'effet est insuffisant et très fugace ; 2° *qu'il ne faut jamais donner*, chez les phtisiques tout au moins, 2 grammes à la fois (les trois tracés, où nous trouvons une hypothermie déjà très accentuée, en disent suffisamment au sujet des dangers que l'on doit redouter) ; 3° que l'effet de l'antipyrine ne s'est jamais maintenu au delà de vingt-quatre heures.

Mais si c'est une pratique mauvaise et même dangereuse que d'administrer l'antipyrine à dose quotidienne unique de 2 grammes, comment faut-il prescrire le médicament ?

Voici des tracés (pl. IV) où le fébrifuge a été donné à dose quotidienne de 2 grammes, mais en plusieurs fois.

Au tracé n° 11, nous retrouvons le malade à fièvre faible qui a fourni le tracé n° 5. (Mign., Claude, salle Saint-Pothin, n° 19, observ. III.) Ici, comme avec 2 grammes en dose unique, la température subit un abaissement permanent, moins prompt peut-être, mais plus accentué. Notons encore que le tracé du 28 juillet et celui du 26 juillet sont identiques, l'action thérapeutique n'a donc pas dépassé vingt-quatre heures.

Pour le tracé n° 11 *bis* (même malade que pour les tracés n° 1 et n° 7), cette dernière observation n'est pas moins évidente : le lendemain de la médication, le thermomètre remonte à son maximum ordinaire. Quant à la courbe du jour où le malade a pris de l'antipyrine, elle nous montre que l'effet a été très lent et, à ce point de vue, tout à fait insuffisant. De midi à six heures, le malade ne bénéficie que d'une rémission de cinq dixièmes. L'effet n'est suffisamment marqué qu'après la sixième et dernière dose.

Donc, pour ces deux premiers malades, phtisiques à fièvre de faible ou de moyenne intensité, nous trouvons un abaissement de température se maintenant bien mieux qu'avec une dose unique de 2 grammes, mais beaucoup trop lent à se produire.

Le troisième tracé de cette planche est celui du même malade qui a fourni le tracé n° 6. C'est un phthisique à fièvre très intense. Il a plus de 39° le 17 juillet. Le 18 juillet, il prend 2 grammes d'antipyrine en deux fois, 1 gramme à midi, qui donne un résultat presque suffisant pour une durée de quatre heures. A cinq heures du soir, 38°7, on donne un nouveau gramme, qui maintient la température à ce chiffre et l'empêche de monter aussi haut que la veille (six dixièmes de différence). Cette méthode est presque celle de M. Daremberg. Nous trouvons l'effet encore insuffisant.

Nous concluons que les résultats obtenus avec 2 grammes d'antipyrine à dose fractionnée sont assez persistants, mais lents à se produire, et pour cela insuffisants. Pas plus qu'avec 2 grammes à dose unique, il n'y a aucune modification de la courbe du jour qui suit la médication.

Avec 3 grammes d'antipyrine à dose fractionnée, 0 gr. 50 toutes les heures ou toutes les deux heures, par exemple, qu'obtenons-nous? Nous allons le voir, en commentant les tracés reproduits dans les planches n°s 5 et 6, qui toutes deux se rapportent à ce mode d'administration.

De prime abord, instruit par les résultats précédents, nous pouvons supposer que l'effet sera bien maintenu, mais aussi lent à se produire qu'avec 2 grammes donnés de la même façon, c'est-à-dire par 0 gr. 50 d'heure en heure.

C'est en effet ce que nous voyons par les tracés n°s 13, 14, 15 et 17 surtout. Tous ces tracés sont

confirmatifs, au point de vue de la trop grande lenteur de la chute. Un seul tracé que nous citerons à part, le n° 16, échappe à cette règle.

Au point de vue de la persistance de la température au chiffre normal, les résultats sont moins comparables. De la planche V, les deux tracés concordent assez bien. La défervescence est lente, très lente, le chiffre physiologique n'est atteint que deux heures après la dernière dose. Le thermomètre met donc huit heures pour y arriver. Quant à la persistance de l'action, elle est parfaite ; mais dans le tracé n° 14, nous voyons le thermomètre atteindre 36°5. Bien que ce chiffre coïncide avec la rémission matinale, il est assez inexplicable. Toutefois, si l'on remarque que le malade du n° 13 a une fièvre de moyenne intensité, tandis que celui du tracé n° 14, a eu 40°2 la veille de la médication, nous pouvons expliquer ce chiffre de 36°5, en rappelant que, si les effets s'accumulent, un tuberculeux qui a une fièvre forte est plus prédisposé au collapsus que celui qui aurait très peu de fièvre. C'est la remarque que nous avons faite précédemment avec preuves à l'appui.

Les tracés de la planche VI sont moins faciles à soumettre à une règle commune.

D'abord, le tracé n° 15 où, chez un phtisique dont la fièvre a atteint la veille 40°6, nous trouvons d'abord un abaissement lent, conforme aux autres résultats. Mais ensuite, nous voyons la courbe remonter presque à 39°, et la température du matin dépasse 38°. Toutefois, l'antipyrine a abaissé notablement la courbe, quoique d'une façon insuffisante.

En suivant la ligne qui correspond à 39°, on voit que presque toute la courbe du 12 juillet est au-dessus, et toute celle du 13 juillet au-dessous.

Maintenant, pourquoi les six doses d'antipyrine ont-elles été insuffisantes ? Pourquoi à huit heures le thermomètre est-il remonté à partir de huit heures ? Il faut d'abord dire que la méthode, étudiée ici, ne correspond pas aux indications. Ensuite, dans les deux tracés du 12 et du 13 juillet, on trouve une fièvre à peine rémittente le matin. M. Daremberg voit dans ces cas à rémittence peu marquée une cause de résistance fréquente à l'action du fébrifuge. Nous nous contentons de citer cette opinion.

Au-dessous le tracé n° 16 est celui d'un malade à forte fièvre, chez lequel l'effet de l'antipyrine est peu marqué. En apparence, ce tracé fait exception, mais il n'en est rien. En effet, l'antipyrine a été donnée à dose de 0 gr. 50 toutes les deux heures seulement. L'effet n'a pas été suffisant, parce que les doses sont trop espacées. La dernière a été donnée à minuit. Aussi le thermomètre a-t-il pu remonter à 38°8, à six heures, après deux doses seulement. Malgré cela, la courbe générale est très influencée et se trouve dans son ensemble, en moyenne, plus de 1° au-dessous de celle de la veille et du lendemain.

Au tracé n° 17, nous trouvons une courbe partant de 37° et s'abaissant lentement ; à onze heures, la température est à 37°5, mais comme la dernière dose est donnée à minuit seulement, l'effet du médicament coïncide avec la rémission matinale ordinaire, et à trois heures du matin, la température est à 36°2,

1° environ au-dessous du chiffre qu'elle atteint habituellement à cette heure.

Nous concluons sans peine de tous ces tracés fournis par l'antipyrine à 3 grammes, en doses fractionnées : 1° que l'action est trop lente à se produire, surtout avec 0 gr. 50, seulement toutes les deux heures ; 2° que l'effet est souvent insuffisant.

Les doses quotidiennes de 2 grammes en une seule ou en plusieurs fois, de 3 grammes en six fois, ne donnent donc que des résultats mauvais ou insuffisants.

En unissant ensemble ces deux façons d'administrer le médicament, on est arrivé à en supprimer les dangers et à rendre les effets plus complets et plus persistants.

La planche VII contient, en effet, quatre tracés où l'antipyrine est donnée d'après ces principes ; on prescrit une première dose de 1 gramme ou 1 gr. 50, puis trois ou quatre doses successives de 0, gr. 50 chacune, espacées toutes les heures ou toutes les deux heures.

De cette façon, la chute est suffisamment rapide ; et en outre la température se maintient aux environs de 38°, souvent au-dessous. En procédant ainsi, pas de collapsus à craindre, pas de ces réascensions rapides qui provoquent des frissons violents ; l'hyperthermie est conjurée, mais pour vingt-quatre heures seulement. Le lendemain, le thermomètre remonte ; toutefois, nous devons dire qu'avec cette dernière méthode la fièvre est souvent moins forte le jour qui suit la médication, et que le thermomètre n'atteint de nou-

veau son maximum ordinaire que le surlendemain (tracés n^{os} 18 et 19).

Les quatre graphiques de la planche VII nous paraissent donc démonstratifs au plus haut point.

Toutefois, même avec cette méthode, nous avons eu des insuccès ; les tracés de la planche VIII en sont la preuve.

Le tracé n^o 22 montre un abaissement assez rapide (chute de 3° en six heures), mais non maintenu ; toutefois, le malade bénéficie d'un abaissement notable, si l'on envisage la courbe dans son ensemble. Ici des doses données toutes les deux heures seulement, eussent probablement prolongé l'effet et rendu la courbe normale pendant les vingt-quatre heures.

Le tracé n^o 24 est le plus bizarre que nous ayons à présenter ici.

Nous avouons notre embarras lorsqu'il s'agit de l'expliquer.

La veille et le lendemain de la médication, fièvre forte ; le jour de la prise de l'antipyrine, chute de 3° d'abord (39° 4 à 36° 6), puis réascension identique (à 39° 5) et ensuite nouvelle descente de près de 4° ; qui donne le chiffre de 35° 6, le plus bas que nous ayons constaté. Peut-être doit-on supposer qu'une partie seulement de la dose ingérée a été absorbée tout d'abord ; l'action étant insuffisante, l'effet ne s'est pas maintenu ; puis, dans la nuit, l'absorption a eu lieu brusquement, alors l'antipyrine joint son effet à la rémission matinale, d'où le chiffre obtenu à six heures.

Le tracé n^o 23 donne la courbe anormale aussi produite avec 3 grammes d'antipyrine presque à dose

massive. L'effet a été suffisant ici, probablement parce que le médicament a été donné de bonne heure (à 10 heures 1/4 du matin), et ce cas se rapprocherait par là de ceux de M. Daremberg.

Quels enseignements tirer du long exposé que nous venons de faire au sujet de l'action antithermique de l'antipyrine ?

La dose massive de 2 grammes est dangereuse, elle peut produire le collapsus ; il ne faut donc jamais l'employer. En outre, les résultats sont très fugaces.

Des doses successives produisent un abaissement bien maintenu et assez peu dangereux ; mais l'action est trop lente.

Le mode d'administration que nous proposons en dernier lieu, est basé sur ces deux conclusions. Aussi, est-il très logique.

L'exposé des méthodes préconisées par les auteurs cités dans notre historique, montrera combien nous nous écartons des principes qu'ils ont posés.

La dose fixée par Filehne était de 5 ou 6 grammes par jour à prendre en trois fois, à des intervalles de 1 heure.

Busch donnait 9 grammes par jour en trois prises ou 6 grammes en deux prises. Toutefois, il fait quelques réserves pour les phtisiques.

Falkenheim en a donné jusqu'à 25 grammes en un seul jour ; aussi, voit-on un médecin américain, W.-H. Draper, faire prendre 350 grammes d'antipyrine à un malade, qui mourut au trentième jour d'une

fièvre typhoïde, et 334 grammes en vingt-trois jours à un autre phtisique qui guérit.

C'est en agissant avec de telles doses, que May a calculé la durée moyenne de l'action antithermique de l'antipyrine (il ne dit pas chez quels malades les résultats ont été observés). Ces données s'appliquent à l'action générale du médicament sur la fièvre.

Pour une dose quot. de 1 gr., la temp. fébr. est restée au-dessous de 39° pendant 9. h 66/100.

—	1	—	—	38°	—	5 h. 06.
—	2	—	—	39°	—	10 h. 53.
—	2	—	—	38°	—	5 h. 40.
—	5	—	—	39°	—	14 h. 12.
—	5	—	—	38°	—	7 h.
—	6	—	—	39°	—	16 h. 06.
—	6	—	—	38°	—	4 h. 2.

Les inconvénients d'une telle posologie ont dû vite apparaître, car déjà Meissen avait proposé de ne pas donner plus de 1 gramme à la fois, à cause des sueurs que provoquent les doses massives supérieures à 1 gramme. En France, MM. Huchard et Dujardin-Beaumetz ont encore abaissé la dose pour éviter les sueurs et l'action dépressive du médicament. Ils ne donnent que 0 gr. 50 par jour et quelquefois seulement tous les deux jours.

Ils disent obtenir, de cette façon, des effets suffisants. M. le D^r Bouveret n'a jamais rien constaté de pareil.

Nous avons insisté à dessein sur les tracés des jours qui suivent la médication fébrifuge, et nous avons à plusieurs reprises fait remarquer que l'action de l'antipyrine, donnée la veille, était nulle. Et cependant,

nous avons donné jusqu'à 4 grammes d'antipyrino par jour. Que serait-ce, si nous n'avions prescrit que 0 gr. 50?

Chez les enfants, suivant Penzoldt et Sartorius, on peut donner autant de décigrammes d'antipyrine que l'enfant compte d'années.

Kostyleff, que nous avons déjà cité, avait préconisé quelque chose d'analogue à ce que nous proposons aujourd'hui. Il donnait une première dose de 1 gr. 50, suivie de plusieurs doses de 0 gr. 75 à intervalles d'une heure.

Quant à la méthode de M. Daremberg, nous l'avons exposée tout au long dans notre premier chapitre, nous n'y reviendrons pas. Nous dirons seulement que les doses, proposées par M. Daremberg, paraissent beaucoup trop élevées. Les doses de 1 gramme peuvent être répétées toutes les heures sans limite fixée d'avance. Si l'auteur n'a pas d'accidents avec de si fortes doses quotidiennes, si l'action dépressive du médicament ne s'est pas fait sentir, c'est que ses malades sont tout autres que ceux qui constituent la clientèle des hôpitaux. Les malades de M. Daremberg avaient des lésions souvent encore peu étendues et à évolution lente. Ceux des hôpitaux ont, au contraire, presque tous des formes rapides; ils sont le plus souvent soumis à des causes dépressives autres que leurs lésions et provenant d'une mauvaise hygiène. C'est là une distinction capitale à établir entre les clients du médecin de Menton et les malades des hôpitaux. C'est ce qui a fait dire à M. Constantin Paul, dans une séance de la Société de thérapeu-

tique, qu'il craignait fort que de ces deux catégories de malades, la première seule profitât des bons effets que l'antipyrine peut produire chez les phthisiques.

Quant à ce qui concerne la posologie elle-même de l'antipyrine, la distance qui nous sépare de la pratique de M. Daremberg n'est pas infranchissable, même en maintenant les principes que nous avons posés plus haut.

En effet, il serait facile d'accorder le mode d'administration que nous proposons avec celui qu'a adopté M. Daremberg. En donnant la première dose d'antipyrine à neuf ou dix heures du matin, moment qui est assez ordinairement celui où le thermomètre commence à monter, on pourra *prévenir la fièvre*, et par les doses suivantes, que l'on espacera toutes les heures ou toutes les deux heures, suivant les cas, on maintiendra la température entre 37° et 38°. De cette façon, d'une part on évitera les sueurs causées toujours par la dose massive initiale dans notre mode d'administration.

D'autre part, il ne sera plus nécessaire de prendre la température toutes les heures, ce qui ne peut être fait que par le malade et devient bientôt un inconvénient, sinon une cause d'abandon complet de la médication.

La courbe obtenue chez nos malades, qui tous étaient sous le coup de la fièvre hectique, les jours où ils ne prenaient pas d'antipyrine, est assez semblable à elle-même, pour que nous puissions proposer, dans les cas analogues, de se passer du thermomètre (toutes les heures surtout), après avoir,

cela va sans dire, contrôlé la température pendant deux ou trois jours.

Il est bien évident que nous n'appliquons pas ces données à la fièvre de la première période de la tuberculose pulmonaire aiguë ou subaiguë ; fièvres qui ont toutes deux pour caractère principal, d'être essentiellement variables dans leur durée et leur intensité, et de présenter des oscillations qu'il est impossible de prévoir.

CONCLUSIONS

1° L'effet antithermique de l'antipyrine dans la fièvre hectique des tuberculeux est évident.

2° Le mode d'administration qui paraît préférable dans la plupart des cas est le suivant :

Donner une première dose relativement forte , 1 gramme à 1 gr. 50 ; puis, d'heure en heure ou toutes les deux heures, suivant la tendance de la température à remonter plus ou moins vite, trois ou quatre prises de 0 gr. 50 chacune; tout en ayant soin de ne pas dépasser la dose quotidienne totale de 3 grammes ou 3 gr. 50, dose que nous considérons déjà comme assez élevée.

De cette façon, la température, une fois abaissée au chiffre physiologique, s'y maintient pendant vingt-quatre heures, et c'est avec ce seul mode que nous avons vu *quelquefois* l'antipyrine avoir une action

favorable sur la courbe du lendemain. En cela, nos tracés nous paraissent démonstratifs.

Répetons qu'avec une dose quotidienne de 0 gr. 50 ou 1 gramme seulement, l'effet est tout à fait insuffisant et que *a fortiori*, il n'y a aucune action antithermique le lendemain de la médication.

3° L'action de l'antipyrine étant loin d'être toujours la même chez tous les sujets, et les cas de collapsus, avec des doses relativement faibles, n'étant pas rares, il faut user de la plus grande prudence, au début de la médication, et dans tous les cas ne jamais donner plus de 1 gramme ou 1 gr. 50 à la fois.

D'où une contre-indication évidente chez les tuberculeux, déjà très affaiblis et chez ceux qui présentent des signes cavitaires trop considérables. Nous faisons la même réserve dans le cas de lésions cardiaques ou d'altération du parenchyme rénal.

4° La quantité d'urines émise en vingt-quatre heures diminue d'une façon notable et constante, à la suite de l'administration de l'antipyrine. Dans tous les cas où nous avons recherché ces variations, nous avons constaté une diminution qui varie de 300 grammes à 1,800 grammes, diminution qui est loin d'être expliquée par les sueurs que l'antipyrine provoque quelquefois.

5° La quantité d'urée éliminée par les reins en vingt-quatre heures, paraît toujours se maintenir proportionnelle à la quantité d'urine, c'est dire que l'antipyrine abaisse notablement le chiffre de l'urée.

Dans certains cas, la diminution de l'urée était même beaucoup plus prononcée que celle de la quantité d'urine. Nous considérons cette cinquième conclusion comme à peu près certaine, bien que nous n'ayons pu fournir des preuves aussi nombreuses que nous l'aurions désiré.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Président de la Thèse,

A. BONDET.

Vu : *Le Doyen,*

LORTET.

PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur,

EM. CHARLES.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- FILEHNE. — Sur l'antipyrine (*Zeitschrift für klinische medicin*, 1884, p. 641-42).
- GUTTMANN. — Sur l'antipyrine (*Centralblatt für klin. méd.*, n° 37, 1884).
- Sur les effets de l'antipyrine (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1884, n° 20).
- F. MULLER. — Recherches sur l'antipyrine (*Centralblatt für klin. méd.*, 1884, n° 36).
- ALEXANDER. — Sur l'antipyrine et son action fébrifuge (*Breslauer aerztliche Zeitschrift*).
- Deuxième communication sur les effets de l'antipyrine (*Centralblatt für klinische medicin*, 1884, n° 37).
- H. FALKENHEIM. — Sur l'antipyrine (*Berliner klinische Wochenschrift*, 1884, n° 24).
- A. BUOCH. — Sur l'action fébrifuge de l'antipyrine (*Ibid.*, n° 27).
- C. VON NOORDEN. — Sur l'action de l'antipyrine (*Ibid.*, n° 32).
- A. CAHN. — Sur l'antipyrine et les exanthèmes qu'elle détermine (*Ibid.*, n° 36).
- ERNST. — Sur l'antipyrine (*Centralblatt für klinische med.*, 1884, n° 33).
- AMPUGNANI. — Sur l'antipyrine (*Revista clinica e terapeutica*, 1884).
- BIELSCHOWSKI. — Des effets de l'antipyrine (*Breslauer aerztliche Zeitschrift*, 1884, n° 11).
- DEMMER. — Action physiologique et thérapeutique de l'antipyrine (*Fortschritte der Medicin*, 20, 21, 1884); (*Deutsche Medicin Centralblatt Zeitung*, 85, 95); (*Centralblatt für die gesam. Therapie* III, 38, 1885).

- VON HOFFER. — Pouvoir antithermique de l'antipyrine (*Wiener medicinische Wochenschrift*, n° 74, 1884).
- DENUX. — Etude sur la valeur thérapeutique de l'antipyrine (*Thèse de Paris*, novembre 1884).
- HÉNOCCQUE. — L'antipyrine, ses propriétés thérapeutiques et physiologiques (*Gazette hebdomadaire*, n° 50).
- HENRI HUCHARD. — Recherches thérapeutiques sur un nouvel antipyrétique, l'antipyrine (*Soc. de thérap.*, novembre 1884).
- Nouveaux faits relatifs à l'action physiologique et thérapeutique de l'antipyrine (*Soc. de thérap.*, décembre 1884).
- Considération sur l'emploi des antithermiques en général et de l'antipyrine en particulier (*Soc. de thérap.*, février 1885).
- GIRARD. — Antipyrin the new antipyretic (*The medical. News*, 6 décembre 1884).
- NEUFELD. — Sur l'action de l'antipyrine (*Gazeta Jekarska*, n° 40, 1884).
- PRIBRAM (de Prague). — De l'antipyrine (*Prager medicinische Wochenschrift*).
- RANK. — De la valeur thérapeutique de l'antipyrine (*Deuts. med. Wochenschrift*, n° 24).
- SUGERS. — De l'action antifièvre de l'antipyrine (*Annales de la Société médico-chirurgicale de Liège*, nos 8. 10).
- SPANOCCHI. — Sur un nouveau fébrifuge (*Gazeta degli hospitali*, juin 1884).
- RICKLIN. — De l'antipyrine. Revue générale (*Rev. Hayem*, t. XXV, p. 344, 15 janvier 1884).
- MARIGLIANO. — De l'antipyrine, nouvel antipyrétique (*Arch. clin. italiano*, 21 juin 1884).
- MURRI. — Fièvre et antipyrétiques (*Gaz. di Ospit.*, n° 89).
- BIANCHI. — Antipyrine et kairine. Revue générale (*Lo Sperimentale*, octobre 1884, p. 382).
- MINGAZZINI. — De l'action mixte de l'antipyrine et de la kairine (*Gaz. di Ospit.*, n° 104, 1884).
- CARUSO. — Pouvoir antipyrétique de l'antipyrine (*Gaz. di Ospit.*, n° 89, 1884).
- PATELLA. — Kairine et antipyrine (*Gaz. med. ital. Prov. venete.*, n° 50, 1884).
- MULLER. — Etude sur l'antipyrine (*Centralblatt für Klin. med.*, septembre 1884).
- GEIER. — Action de l'antipyrine sur les enfants et les adultes (*Deutsche medic. Woch.*, n° 45).
- MAY. — De l'antipyrine (*ibid.*, n° 24).
- MINGAZZINI. — De l'action de l'antipyrine en injections hypodermiques (*Lo Spallanzani*, décembre 1884).

- KOSTYLEFF. — De l'action de l'antipyrine (*Mediz. Obozrenié*, n° 21, 1884).
- W.-H. DRAPER. — Antipyrine and its effects (*New-York. Acad. of medec.*, 2 avril 1885).
- GRASSET, — Kairine et antipyrine (*Semaine médic.*, 7 janvier 1885).
- CESARI. — De l'antipyrine (*Giorn. int. della sc. med. rom.*, 1 et 2).
- BLORE. — Un cas de mort par collapsus, à la suite de l'administration de l'antipyrine à la dose de 4 grammes en trois heures (*Lancet.*, 28 février 1885).
- LYNCH. — Expériences sur l'antipyrine dans les fièvres (*Medic. News*, p. 588, 23 mai 1885).
- WEBER. — L'antipyrine dans la pneumonie et dans d'autres maladies fébriles (*New-York medic. record.*, n° 14, 1885).
- RAFIN. — Note complémentaire sur l'antipyrine (*Revue médic. de la Suisse rom.*, t. IV, p. 532, septembre 1884).
- SECRÉTAN. — Sur la kairine et l'antipyrine (*Rev. médic. de la Suisse rom.*, p. 684 et 690, novembre 1884).
- GÆTZE. — Observations sur les effets de l'antipyrine (*Berliner Klin. Wochenschrift*, mai 1885).
- DE REUZZI. — Action comparative de quelques remèdes antifiébriles (*Revista clin. e therap.*, juillet 1885).
- SAWLINOW. — Action physique de l'antipyrine comparée à celle de la kairine (*Méd. Obozrenié*, n° 12).
- FAVARI. — Action de l'antipyrine sur le symptôme fièvre (*Gaz. Med. Ital. Lomb.*, n° 23).
- COPPOLA ET PELLACANI. — Action physique de l'antipyrine (*Arch. per le sc. med.*, XIX, n° 1).
- FRED WURTZ. — Sur l'antipyrine (*Bull. génér. de thérapeut.*, 30 déc. 1884).
- MONTI. — Note sur l'action de l'antipyrine (*Bull. della Scienze med.*, mars 1885).
- COPPOLA. — De l'action phys. de l'antipyrine (*Annal. de Chimica*, janvier 1885).
- NIEPCE. — L'antipyrine chez les tuberculeux (mémoire présenté à l'Acad. de méd., le 23 déc. 1884).
- MEISSEN. — L'antipyrine dans la phtisie (*Deutsche med. Woch.* n° 51).
- ARDUIN. — Contribution à l'étude phys. et thérapeutique de l'antipyrine (Thèse de Paris, 25 février 1885).
- HOLLAND. — L'antipyrine dans la phtisie et dans d'autres désordres fébriles (*The Practitioner*, mai 1885).
- COCULLET. — Essai sur l'application de l'antipyrine au traitement de la phtisie pulmonaire (Thèse de Paris 1885).
- ARDUIN. — Étude sur l'antipyrine (*Bulletin génér. de thérapeutique*, n° 6, 1885).

- ROHMER. — De l'antipyrine (*Gaz. méd. de Strasbourg*, 1^{er} août 1885).
- DAREMBERG — De quelques indications de l'antipyrine, surtout dans la tuberculose fébrile (*Bull. acad. de méd.* n° 21, séance du 26 mai 1885, p. 754).
- De l'antipyrine chez les tuberculeux (*Bull. therap.*, 2^e livr., 30 juillet 1885, page 59).
- E. ROLLET. — Note sur l'action de l'antipyrine chez les tuberculeux (*Lyon-Méd.* n° 31, 2 août 1885).
- ARDUIN. — De l'antipyrine (*Union médicale*, 10 novembre 1885).
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Cliniques de l'hôpital Cochin (*Bull. therap.*, 15 juillet, 30 août, 15 septembre 1885).
- JACCOUD. — Effets antithermiques de la thalline et de l'antipyrine (*Bull. acad. de méd.*, n° 43, séance du 27 octobre 1885, p. 1443).
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Effets antithermiques de l'antipyrine (*Bull. acad. méd.* n° 44, 3 novembre 1885).

